

腎移植後の貧血の管理方法と目標

Post transplantation anemia (PTA) : management and therapeutic target

長浜正彦 小松康宏

Masahiko NAGAHAMA and Yasuhiro KOMATSU

はじめに

腎性貧血は慢性腎臓病(CKD)に特徴的な合併症であり、通常、CKD ステージ3以降で増加する。腎性貧血の改善は、腎不全の進行抑制、QOLの改善、入院リスクの軽減、輸血の軽減、さらには透析患者の生命予後改善にも寄与していることが報告されてきた。また、近年は、貧血が心不全の独立した増悪因子であり、腎不全患者において、腎疾患・貧血・心疾患が互いに影響し合う悪循環を形成するという心腎貧血症候群が提唱され、腎性貧血治療はもはや単なる腎臓病の合併症治療の域を脱している。

腎移植後、腎機能安定期の平均GFRは50~60 mL/minと各国で報告されており、大部分がCKDステージ3に属していることになる¹⁻³⁾。移植後貧血(post transplantation anemia : PTA)の頻度も移植後1年で30~40%と比較的高い。そして、移植後貧血も移植腎予後や循環器疾患、さらには移植患者の生命予後と関連することが多くの観察研究で報告されている。しかしながら、ESA(erythropoiesis stimulating agents)や鉄剤の使用率がCKD患者に比較して低いのも特徴的である。

移植後患者に対する定期的な鉄動態のチェック、必要に応じたESAや鉄剤投与、目標ヘモグロビン値などの移植後貧血管理方法に関しては、コンセンサスがないのが現状である。2006年に発表されたKDOQIによるCKDの貧血管理ガイドラインや⁴⁾2009年のKDIGOによる移植後管理ガイドライン⁵⁾、さらに2011年の日本臨床腎移植学会の診療ガイドライン⁶⁾においても、移植後貧血の管理はCKD管理

に準ずると言及するにとどまっており、明確な目標ヘモグロビン値も示されていない。

移植後貧血に対する数少ない介入試験では、移植後貧血に対するESA使用の効果や有用性が示されたものもあるが、概して100例ほどの小規模研究であり、移植後貧血への治療介入が腎予後や循環器合併症、生命予後などを改善するのかは不明である。

また、ここ数年でCKD患者を対象としたCREATE⁷⁾、CHOIR⁸⁾、TREAT⁹⁾などの腎性貧血に関する大規模介入試験の結果により、積極的な腎性貧血治療に対して一石が投げられ、その後にKDOQIガイドライン改訂やFDAの勧告などが行われているのは周知の通りである。また、2012年にKDIGOが腎性貧血に対する新たなガイドラインを発表し、CKDの目標ヘモグロビン値はさらに低くなった¹⁰⁾。これらの研究やガイドラインの対象はあくまでもCKD患者であるが、安全性に関する改訂や勧告である以上、移植後貧血の治療に関しても参考にせざるをえない。

本稿では移植後貧血の特徴と現況、さらに貧血治療の介入時期、介入方法、治療目標値などの管理方法について考察する。

移植後貧血の現況

1. 移植後貧血の頻度

移植後貧血の頻度は一般的に30~40%といわれている。しかし、実は貧血の定義は世界中で共通していない(表1)。定義が異なれば頻度も異なってくるため、移植後貧血の報告を見る際にはこの点を銘記しておく必要がある。移植後貧血の定義としては、末梢血ヘモグロビン(Hb)値が男性で13 g/dL未満、女性で12 g/dL未満としている論文が多い。

表 1 世界の貧血の定義

組織	国	発行年	Hb 値の定義 (g/dL)	
			男性	女性
WHO (World Health Organization)	スイス	1968	< 13	< 12
AST (American Society of Transplantation)	米	2001	< 13	< 12
EBPG (Europe Best Practice Guidelines)	欧州	2004	< 13.5	< 11.5
NKF (National Kidney Foundation)	米	2007	< 13.5	< 12
日本透析医学会	日	2008	< 13.5	< 11.5
KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes)	—	2012	< 13	< 12

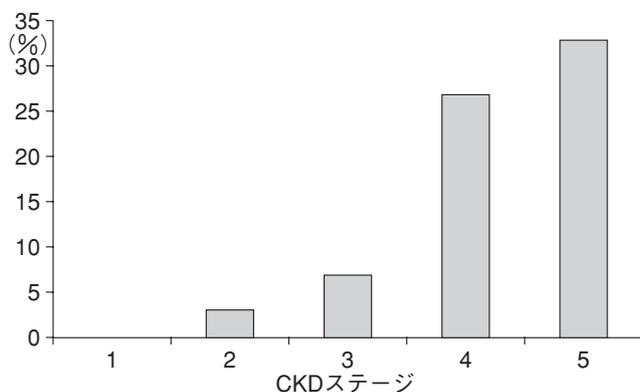


図 1 移植後貧血の頻度 (各 CKD ステージ別)
(文献 11 より引用)

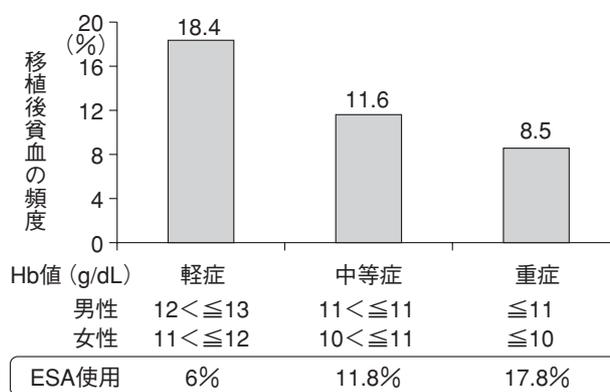


図 2 移植後貧血の程度と ESA 使用状況
(文献 13 より引用)

また、移植後貧血の頻度は移植腎機能や観察時期(移植後年数)によっても影響を受ける。図 1 は貧血と移植後腎機能との関係であるが、CKD が進行するほど、貧血の頻度が増えていくのがわかる¹¹⁾。

以上を踏まえたうえで、欧州の大規模観察研究である The Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM) を概説したい。TRESAM は欧州の 16 カ国、72 施設、移植後 6 カ月～5 年の移植患者 4,235 例における移植後貧血の研究である¹²⁾。貧血の定義は男性で Hb < 13 g/dL、女性で Hb < 12 g/dL を採用しているが、移植後貧血の頻度は全体で 38.6%、なかでも重症貧血(男性で Hb ≤ 11 g/dL、女性で Hb ≤ 10 g/dL)は 8.5%であった(図 2)。また、全体で ESA 投与は移植後貧血のわずか 5.2%にしか行われていなかった。興味深いのは、TRESAM から 5 年後、同様に欧州の多施設で 5,834 例の移植患者の移植後貧血を再調査したところ、移植後貧血の頻度は全体で 42%と 5 年前の TRESAM と著変はなく、移植後貧血に対する ESA 投与も 11%だった¹³⁾。

2. 移植後貧血の特徴

移植後貧血は発症様式が二峰性であるといわれている。

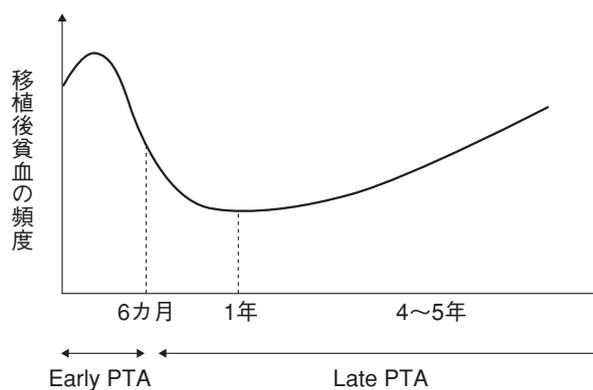


図 3 移植後貧血は二峰性
移植後早期(Early PTA)と移植後維持期(Late PTA)

Hb 値は移植周術期に低いが移植後 3～6 カ月程で改善し、しばらく安定した後は数年かけて徐々に低下してくる(図 3)。このように、移植後貧血は移植後早期貧血(early PTA : post transplant anemia)と、移植後維持期貧血(late PTA)とに分けられるが、一般に移植後貧血と言えば、移植後維持期貧血を意味することが多い。

移植周術期に起きる移植後早期貧血は、手術に伴う出血、

表 2 移植後貧血の原因

・年齢(ドナー・レシピエント)	・薬剤
・性別	—RAS 阻害薬
・エリスロポエチン不足	—免疫抑制薬
・鉄欠乏	—抗生物質
・拒絶反応	—抗ウイルス薬
・炎症	
・感染	
・悪性腫瘍	

入院中の頻回の採血，大量の免疫抑制薬の服用，さらに体液貯留による希釈によるものといわれており，この時期には貧血の頻度は70～80%に及ぶ。しかし，この移植後早期貧血は術後に腎機能が安定すれば比較的早期に改善する。

移植後貧血の病態生理

移植後貧血の原因を表2に示す。原因は多岐にわたるが，大きく分類するとCKDの貧血原因と同じものと，移植特有のものがある。

オーストラリアのChadbanらは，移植後患者851例と腎機能でマッチさせた一般人732例の2群を比較し，腎機能以外の要素が移植後貧血にどのように関与しているかを検討した¹⁴⁾。表3に示す通り，2群を同等の腎機能で比較した場合，貧血の頻度は移植後がCKDの約10倍であった。これは，移植後貧血が単純に腎機能によってのみ影響を受けるわけではないことを示している。さらにこの研究では，腎機能以外で移植後貧血の危険因子となるものに免疫抑制薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)/アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)，さらに予防投与される抗生物質などの薬剤が影響していることを示した。

移植後貧血の病態生理を解明するため，以下に各種の研究で移植後貧血の危険因子と報告されているものを概説する。

1. 腎機能

移植後の腎機能は大部分がGFR 60 mL/min/1.73 m²以下(CKD ステージ3以上)であることを考えると^{1~3)}，CKDと同様に貧血を発症して何ら不思議はない。

移植後腎機能と貧血が相関することを示す報告は多い^{3,15)}。欧州の10施設，5,834例の移植患者に関する大規模観察研究では，各CKDステージにおける貧血の頻度は，ステージ1～2で約20%，ステージ3で約40%，ステージ4～5で約70%に及んだ¹³⁾。同様にカナダのKarthikeyanらの報告によると，459例の移植患者における貧血の頻度は，

表 3 移植後とCKDの貧血頻度比較(腎機能別)

Ccr (mL/min)	CKD (n=851)	移植レシピエント (n=732)
>60	1.7 %	21.8 %
30～60	4.8 %	40.4 %
<30	26.6 %	63.2 %

貧血の定義：男性 Hb<12.5 g/dL，女性 Hb<12 g/dL
同等の腎機能で，移植後の貧血の頻度はCKDの10倍
(文献14より引用)

CKDのステージ1で0%，ステージ2で3%，ステージ3で7%，ステージ4で27%，ステージ5で33%と，腎機能が増悪するに伴い貧血の頻度も上昇した¹¹⁾(図1)。また，移植後6カ月の血清クレアチニン値が1年後の貧血の独立した予測因子であるという報告もある¹⁶⁾。

移植後腎機能と貧血が相関することは間違いないようだが，それは果たして内因性エリスロポエチン(erythropoietin: EPO)濃度変化と関与しているのだろうか。移植腎からのEPO産生は移植後2日から始まり，2,3週間でEPO濃度は4倍にも達し，数週で正常域に戻るといわれている^{17,18)}。移植後早期における貧血の改善は，EPO産生部位である傍尿細管細胞が虚血でどの程度障害されているか，さらには尿毒症や鉄欠乏の程度に影響を受ける。

興味深いことに，Khosroshahiらは移植後6カ月以降のEPO濃度は透析患者と有意差なく，Hb値とEPO濃度も相関しなかったと報告している¹⁹⁾。さらにZadrazilらは，140例の献腎移植患者で移植後5年間にわたってEPO濃度を調査した。その結果，貧血は移植腎機能と相関するが，Hb値とEPO濃度は相関しなかった²⁰⁾。その他の多くの文献で移植後のEPO濃度と貧血の程度には相関がないということが示されており，移植後貧血の病態生理はEPOのみによっては説明できない複合的なものであることがわかる。

2. 鉄欠乏

移植後早期貧血が遷延する場合に，鉄欠乏は重要な原因であることが多い。これは，周術期の失血に加えて急激な造血に伴う鉄貯蔵の減少による²¹⁾。また女性は，移植後に月経周期が再開することが多いため，これが鉄欠乏の原因となることがある。

しかし，移植後に鉄動態が測られることは少なく，移植後の鉄動態に関する報告は少ない。Jimenoらは，移植後は正常Hb状態であっても鉄欠乏であり，鉄欠乏の頻度は62.4%にのぼると報告した²²⁾。

そもそも，移植後には慢性炎症や感染症などが理由で，通常CKDで測定している鉄動態の指標が信頼できなくな

る状況が多いといわれている。鉄動態を最も鋭敏に反映する低色素赤血球(hypochromic red blood cells: HRBC)の比率と、通常CKDの鉄動態の指標として用いられるフェリチンやトランスフェリン飽和度の値が、移植後は著しく解離することも報告されている²³⁾。

3. 免疫抑制薬

アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの代謝拮抗薬は骨髄抑制により貧血を起こすことが知られているが、これらによるHb値の低下は0.2~0.3 g/dL程度と報告されている¹²⁾。

タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬(CNI)は移植後に使用される主要な免疫抑制薬であるが、移植後貧血とは軽度の相関はあっても有意でないという報告が多い。

mTOR(哺乳類ラパマイシン標的蛋白質)阻害薬であるシロリムスは小球性貧血を起こすといわれているが¹⁵⁾、機序に関しては明らかになっていないし、単独では移植後貧血の危険因子となるかどうかは報告が一致しない。一方でシロリムスとMMFの併用が貧血の頻度を上げるとの報告がある²⁴⁾。重要なことは、シロリムスもCNIもTTP/HUSを引き起こすため、貧血の鑑別には同疾患を念頭に置くということである。わが国で使用可能なmTOR阻害薬はエベロリムスであるが、移植後貧血に関して同様な影響を及ぼすと考えられる。

以上のように、各種の免疫抑制薬が貧血の原因として報告されている。しかし、免疫抑制薬と移植後貧血との関連は、拒絶反応への使用などと相まって過大評価される傾向にある。また、移植後に免疫抑制薬を単剤で使用するのではないため、各々の薬剤と移植後貧血の真の因果関係の評価は困難である。

4. その他の薬剤

ACE-I/ARBは貧血と関連しているとする報告が多く、使用によるHb値の低下は0.2~0.3 g/dL程度である²⁵⁾。貧血を起こす機序は、ACE-I/ARBによる輸出細動脈の血管抵抗減少により傍尿細管領域の酸化を上昇させ、EPO産生量を減少させることによる。

ガンシクロビルも骨髄抑制を引き起こす。ガンシクロビル投与と貧血の関連を示した報告もあるが²⁶⁾、実際のサイトメガロウイルス感染状況に関してはデータがないため、この貧血が薬剤のみによるものなのか、ウイルス感染も関与したのか詳細は不明である。

ST合剤も骨髄抑制を引き起こす^{10,26)}。カリニ肺炎や細菌感染症予防として移植後数カ月にわたって使用する薬剤で

あるので注意が必要である。

5. 拒絶反応, 感染症など

欧州の大規模観察研究であるTRESAMをはじめとして、急性拒絶反応と移植後貧血の関連性を示した研究は多い¹²⁾。急性拒絶反応でHb値は0.5 g/dLほど減少するといわれている²⁷⁾。これは、炎症によりEPO産生能や反応が低下するためである。実際に拒絶反応治療後に移植後貧血が改善することはしばしば経験する。

また、同様に炎症という理由で多くの移植後感染症(サイトメガロウイルス感染症, BKウイルス感染症, 带状疱疹, 結核, パルボウイルス感染症)が移植後貧血と関連すると報告されている²⁸⁾。さらに、心不全, 胃炎, 末梢血管障害, 脳血管障害などの合併症も貧血と関連するという報告もある¹²⁾。

6. ドナー・レシピエントの特徴

ドナータイプが献腎か生体腎かどうかは移植後貧血とは関連しないようだが、60歳以上の高齢ドナー、高齢レシピエントは貧血のリスクとなると報告されている²⁹⁾。しかし、近年はドナー・レシピエントの高齢化が進んでいるにもかかわらず、最近の欧州からの大規模観察研究では移植後貧血の頻度は以前と大きく変わっていない¹³⁾。

移植後貧血と予後の関係

移植後貧血と予後との関連は各種の観察研究で検討されている。Imoagene-Oyedjejiらは、移植後1年でHb値12 g/dL以下の移植後貧血があると、追跡期間70カ月(平均)で死亡リスクが有意に上昇したと報告した²⁹⁾。ハンガリーのMolnarらによるTransQoL-HU studyでは、単施設938例の移植患者で、Hb値13 g/dL以下の移植後貧血があると、追跡期間4年間(中央値)で生命予後、腎予後ともに有意に増悪したと報告している³⁰⁾。Winkelmayerらは、多施設825例の移植患者で、Hb値11 g/dL以下の移植後貧血があると、追跡期間4年間(平均)で、腎予後は有意に増悪したが生命予後には有意に影響しなかったと報告した³¹⁾。

これらはいずれも移植後維持期貧血(late PTA)と予後との関係であるが、Djamaliらは単施設1型糖尿病患者404例の移植患者で、移植後早期に(移植後30日以内)ヘマトクリット値が30%以下であると、追跡期間26週間の心血管イベントが有意に上昇したと報告した³²⁾。このように、移植後のいずれの時期でも、移植後貧血が有害事象と関連するというのは異論のないところであろう。

試験デザイン：後ろ向き観察研究 (Austrian Dialysis and Transplant Registry)
 対象：腎移植後3年以上の1,794例 (1992~2004年)
 結果：ESA投与群に関しては、Hbが12.5mg/dLを境に、死亡リスクは上昇した。

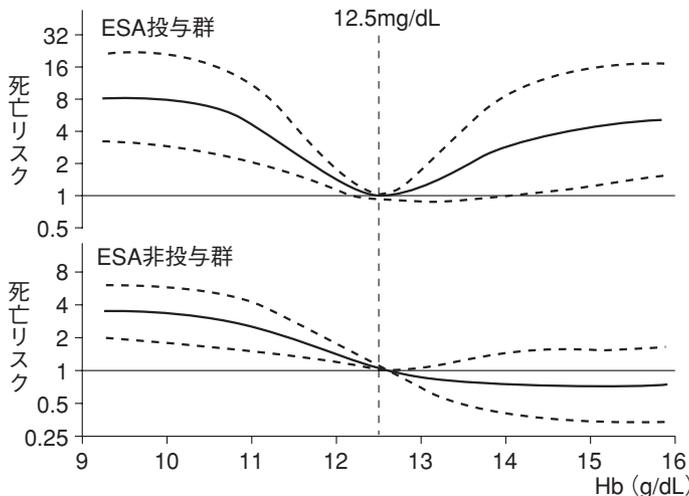


図4 移植後貧血の影響：生命予後(文献33より引用, 改変)

移植後貧血の治療(管理方法・目標値)

1. 移植後貧血に対する治療介入の頻度

移植後貧血に対する実際の治療介入を考察する前に、そもそも移植後貧血に対するESAや鉄剤の使用などの治療介入がどの程度行われているだろうか。TRESAMで紹介したように移植後貧血へのESA使用率は10~20%と低い^{12,13)}。鉄剤使用率に関しては、あまりデータがなく、移植後は鉄動態すらあまり計測されていないというのが現状のようである。米国のMixらによる単施設240例の移植患者の報告では、鉄動態の検査をされていたのは全体でわずか12%、ヘマトクリット33%以下では26%、30%以下では36%であった²⁶⁾。鉄剤投与率となると、当然それよりも低くなり数%と予想される。

2. 移植後貧血の管理方法と目標Hb値に対する考察

移植後貧血の治療介入について考えたとき、貧血治療の介入時期、介入方法、治療目標値に関してはCKDと同様に不明な点が多い。CKDでさえも目標Hb値の議論に決着がついていないのだから、移植後に関してエビデンス不足は当然と言えば当然である。しかしながら、以下で移植後貧血治療に関する重要な臨床研究を紹介し、貧血治療の介入方法に関して考察したい。

1) 観察研究からわかること

まず、CKD領域と同様に、ESAによる貧血治療が有害

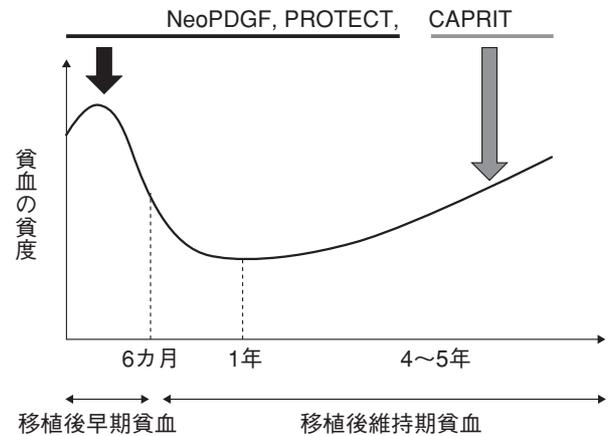


図5 移植後貧血への治療介入：RCT紹介

事象を起こしている可能性を示した興味深い報告を紹介する。オーストリアのHeinzeらは多施設1,794例で、移植後3年以上経過した症例において、ESAによる移植後貧血改善が生命予後とどのように関連しているかを検討した。図4に示すように、ESA投与群と非投与群に分類したところ、ESA投与群ではHb値が12.5 mg/dLを境に、それより低くても高くても死亡リスクは上昇するU字ラインを描くことを示した³³⁾。つまり、Hb値は12.5 mg/dLより低くても良くないが、ESA投与でHb値を12.5 mg/dLより高くしても良くないというCKD領域と類似した結果を移植領域でも報告した。さらに、Hb値が14 mg/dL以上では死亡率の上昇が有意であると警告した。一方、ESA非投与群ではこのようなU字カーブは起きなかったため、この研究は移植後貧血へのESA投与による積極的治療介入が何らかの影響を与えた可能性を示唆している。

この移植患者を対象とした観察研究は、CKDや透析患者を対象とし、必要以上の貧血治療が心血管障害や死亡率を上昇させると報告したCREATE⁷⁾、CHOIR⁸⁾、TREAT⁹⁾などの大規模介入試験の結果と通ずるものがある点で大変興味深い。

2) 介入研究からわかること

移植後貧血に対する治療介入の有効性に関して検討した前向き無作為研究(RCT)は数少ない。移植後早期貧血に対するNeoPDGF³⁴⁾とPROTECT³⁵⁾、そして移植後維持期貧血に対するCAPRIT³⁶⁾を紹介する(図5)。

①移植後早期貧血への治療介入：NeoPDGF, PROTECT

これらは、移植後早期貧血に対してESAの有効性を検討したRCTであるが、ESAによる貧血の治療というよりも臓器保護効果を検討した研究である。したがって、移植後貧血の治療としては後述する移植後維持期貧血のものや

Neorecormon® and Prevention of Delayed Graft Function (NeoPDGF)

試験デザイン：多施設RCT（フランスの13施設）

対象と方法：

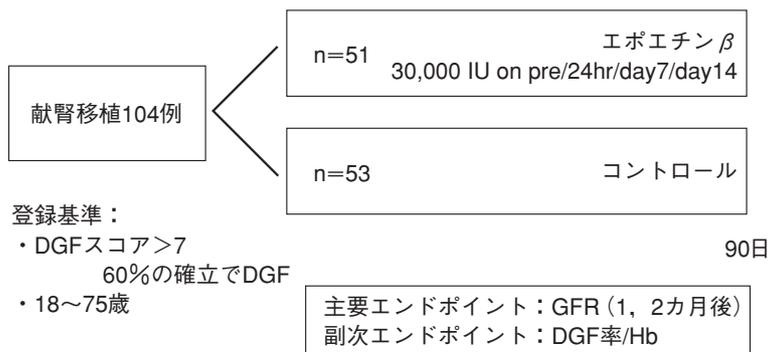


図 6 NeoPDGF study の概要(文献 34 より引用)

DGF : delayed graft function

や性格が異なる。

EPO 受容体は腎臓の尿細管上皮細胞だけでなく、多くの骨髄細胞、白血球、末梢・中枢神経、そして心筋細胞や血管内皮細胞に存在する。さらに、ESA 投与が虚血によるアポトーシスを回避し、細胞保護効果を持つことが各種の研究で報告されている³⁷⁾。移植周術期には生体腎と献腎で多少の違いはあるものの、虚血による細胞障害の危険が大きく、この時期に高用量 ESA 投与による細胞保護効果を検討したわけである。

NeoPDGF はフランスの 13 施設で 104 例の移植患者を対象とした多施設 RCT である(図 6)。周術期(移植直前, 24 時間後, 1 週間後, 2 週間後)にエポエチンβを 30,000 単位投与し, 1 カ月後と 2 カ月後のそれぞれで腎予後(delayed graft function : DGF と GFR)をコントロール群と比較した³⁴⁾。ESA 投与群で Hb 値は有意に上昇したが, 腎予後(DGF/GFR)には影響しなかった(図 7)。

PROTECT はオランダの単施設で 92 例の移植患者を対象とした RCT であるが, 周術期(移植直前, 24 時間後, 48 時間後)にエポエチンβを 33,000 単位投与し, 12 週後の腎予後(DGF と primay non-function : PNF)を比較したものである³⁵⁾。副次エンドポイントとして 3, 6, 12 カ月後の GFR も比較している。PROTECT は NeoPDGF と同様な検討であるが, 異なるのはコントロール群がプラセボ(生理食塩水)を使用した二重盲検であることと, 対象が心臓死からの献腎移植のみとしている点で, より虚血に曝されるハイリスク群に対する ESA の腎保護効果を検討したものである。

結果は ESA 投与群で DGF 期間を短縮しなかったものの, 副次エンドポイントである 3, 6, 12 カ月後の GFR は

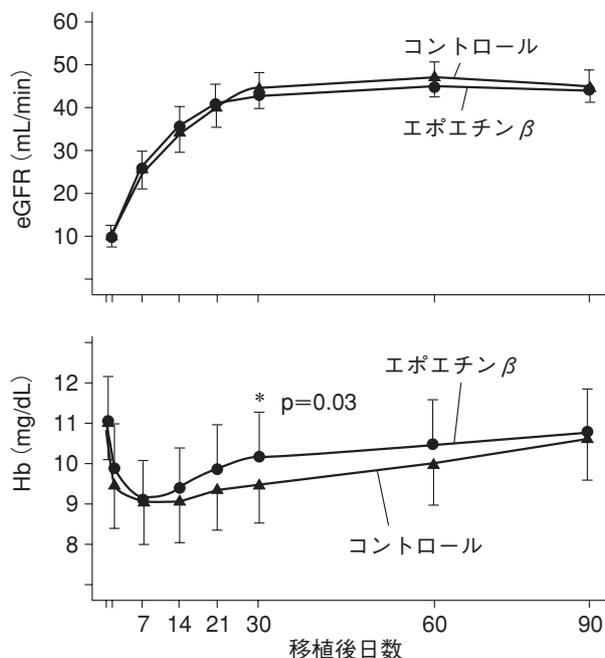


図 7 NeoPDGF study の結果(文献 34 より引用, 改変)

有意に高くなった。しかし, ESA 投与群で血栓塞栓症の有害事象が有意に多かったという点が懸念される(ESA 投与群 24.4 % vs. プラセボ群 6.4 %, p=0.02)。

さらに, Hafer らや Sureshkumar らから, 移植後早期貧血に対するエポエチンαの腎保護作用を検討した 2 つの RCT が最近報告された^{38,39)}。Sureshkumar らは, 腎機能評価を GFR だけでなく NGAL や IL-18 などの尿中バイオマーカーも計測して行ったが, いずれの RCT でも移植後早期貧血に対する ESA の有効性を示すことができなかった。

②移植後維持期貧血への治療介入：CAPRIT

移植後維持期貧血の ESA 治療介入に関して報告されたものに CAPRIT がある。これはフランスの多施設 RCT であるが、Neo PDGF と同一のチームによって行われた介入研究である。

図 8 に示す通り、移植後 1 年以上経過し(平均 8 年), GFR が 20~59 mL/min (平均 35 mL/min) の 125 症例を対象にして、目標 Hb 値を高 Hb 群(13~15 g/dL)と低 Hb 群(10.5~11.5 g/dL)に分けて、2 年後の腎機能を比較した³⁶⁾。後述するが、この目標 Hb 値は CKD 領域で行われた CREATE と同一である。約 2 年間の追跡後、高 Hb 群は有意に GFR が高いという結果となり(低 Hb 群 29.1 mL/min vs 高 Hb 群 32.6 mL/min $p < 0.01$)、移植後維持期貧血への ESA 治療介入を有効とした RCT である(図 9)。

CKD の腎性貧血に対する ESA 治療介入は、すでに CHOIR⁷⁾、CREATE⁸⁾、TREAT⁹⁾ などの大規模研究の結果を受けて、ESA による積極的治療介入は否定され、各種ガイドラインの目標 Hb 値が徐々に低くなってきたわけである。CAPRIT は、移植後とは言え、貧血への ESA による積極的治療介入が有効と報告した RCT として注目されている。

この CAPRIT はいくつかの点で CREATE と類似している。臨床研究の行われたのが欧州であること、使用 ESA がエポエチンβであること、そして高 Hb 群と低 Hb 群で目標 Hb 値がそれぞれ同一であり、達成 Hb 値も、さらに ESA 使用量も非常に近似している。主

試験デザイン：多施設 RCT (フランス)
対象と方法：

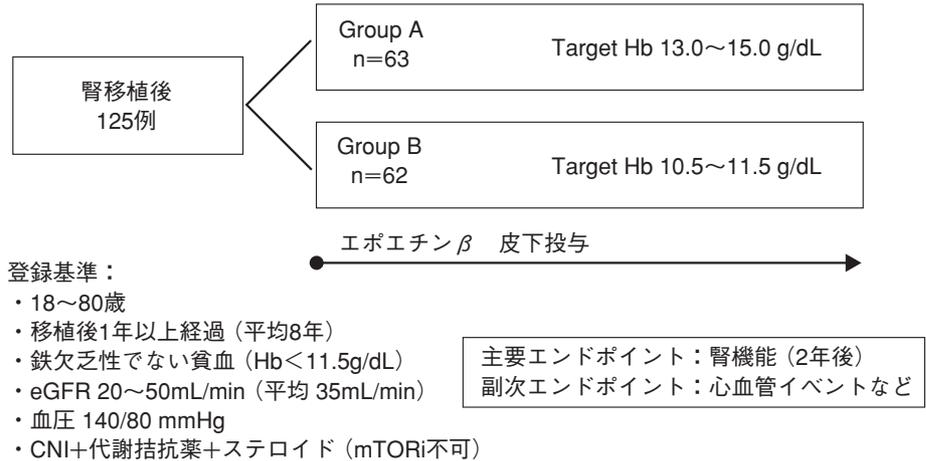


図 8 CAPRIT study の概要(文献 36 より引用)

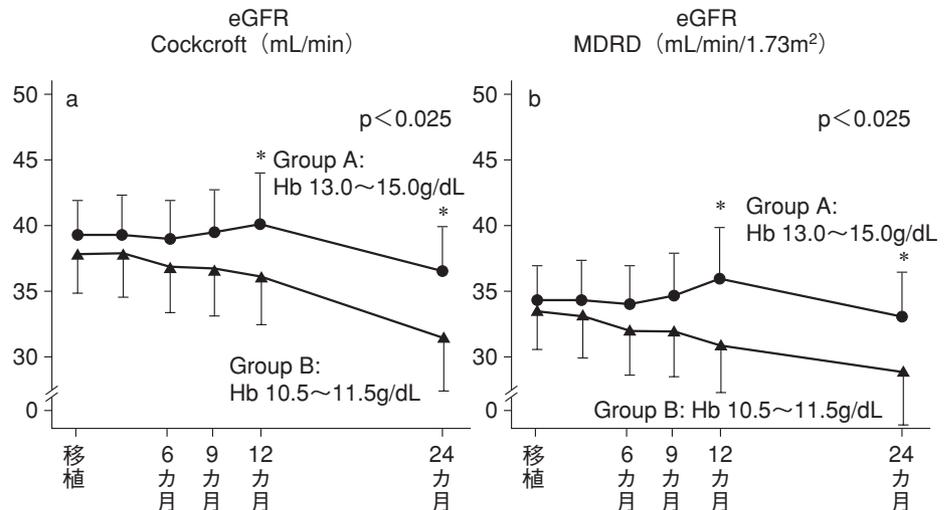


図 9 CAPRIT study (文献 36 より引用, 改変)

表 4 CAPRIT と CREATE の比較

	CAPRIT	CREATE
目標 Hb	10.5~11.5 vs 13~15	
達成 Hb	11.2 vs 13.4	11.6 vs 13.5
症例数	128	603
主要エンドポイント	腎機能(GFR)	心血管イベント
年齢(歳)	49±13	59±13
追跡期間	2年間	3年間
ベース Hb	10.5±0.8	11.6±0.6(11.5~12.5)
GFR(mL/min)	38.3±10.7(20~50)	24.9±6.3(15~35)
EPO 使用量	5,500 vs 4,500 U/週@2年	5,000 vs 2,000 U/週@2年
糖尿病性腎症の頻度	3%	20%
心疾患の既往	25%	92.5%
主要エンドポイント	GFR : 29.1 vs 32.6 ($p < 0.01$)	MACE : 15.5% vs 19% (N.S)
副次エンドポイント	MACE : 8% vs 0% ($p = 0.03$)	GFR : 18 vs 18 (N.S)

(文献 7, 36 より引用)

要エンドポイントと副次エンドポイントは逆であるものの、それぞれ腎機能と心血管イベントを比較している。

表 4 で移植後の CAPRIT と CKD の CREATE とを比較する。両者を比較すると、CAPRIT の対象群が腎機能や糖尿病性腎症の既往、心疾患の既往という点で CREATE の対照群よりも明らかに低リスク群であることがわかる。移植候補は末期腎不全患者であり、通常は糖尿病や心疾患の既往が多いことを考えると、CAPRIT の対象者は通常の移植患者よりも低リスク群であった可能性は否めない。あくまで筆者の私見であるが、CAPRIT はそのような低リスク群においては、移植後貧血の ESA による積極的治療介入が予後改善につながる可能性を示唆したものと解釈している。

おわりに

移植後貧血は、移植後 1 年で 30~40 % と比較的頻度が高いにもかかわらず ESA や鉄剤の使用率が CKD 患者に比較して低い。移植後貧血の原因は多岐にわたり、EPO の相対的産生障害だけでなく、腎移植患者特有の免疫抑制薬や拒絶反応を含む炎症、感染症、悪性腫瘍などの関与が考えられている。

移植後貧血は、移植腎予後や循環器疾患、さらには移植患者の生命予後と関連することが多くの観察研究で報告されている。しかし、実際の治療介入や目標 Hb 値に関しては不明な点が多く、今後の大規模介入研究に期待したい。当面は CKD に準じたモニタリング、および治療を行い、目標 Hb 値は 10~11 g/dL と「高すぎず、低すぎず」という管理が妥当であろう。

免疫抑制薬の進歩により、腎移植の臨床的課題は短期予後から長期予後へと移っており、移植患者の長期管理には貧血管理などの CKD 管理が重要となってきた。今後、移植医療に CKD 管理に長けた腎臓内科医が積極的に関与していくことが、移植医療の成績向上にもつながると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 西 慎一, 下條文武, 慢性腎臓病と腎移植. 移植 2007 ; 42 : 342-346.
- Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1636-1642.
- Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, Fernandes PF, Campos Hde H, Evangelista JB Jr. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2009 ; 23(5) : 628-636.
- KDOQI ; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006 ; (5 Suppl 3) : S11-145.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 ; (Suppl 3) : S1-155.
- 日本臨床腎移植学会・ガイドライン作成委員会. 腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011. 東京 : 日本医学館, 2011 (日本臨床腎移植学会ホームページ http://www.jsrct.jp/pdf_file/guide2011.pdf)
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A ; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D ; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-2098.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R ; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361(21) : 2019-2032.
- KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 279-335.
- Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4(2) : 262-269.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients : a European survey. *Am J Transplant* 2003 ; 3(7) : 835-845.
- Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, Marsh JE, Yaqoob M, Main J, Courtney AE, Fogarty D, Mikhail A, Choukroun G, Short CD, Covic A, Goldsmith DJ. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients : data from ten European centres. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 117(2) : c127-134.
- Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, Jefferys A, Dogra S, Kanganas C, Irish A, Eris J, Walker R. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49(2) : 301-309.
- Fishbane S, Cohen DJ, Coyne DW, et al. Posttransplant ane-

- mia : the role of sirolimus. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 376.
16. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008 ; 85(8) : 1120-1124.
 17. Beshara S, Birgegård G, Goch J, et al. Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol* 1997 ; 58 : 167.
 18. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 526.
 19. Khosroshahi HT, Shoja MM, Tubbs RS, Estakhri R, Ardalan MR. Serum erythropoietin levels and their correlation with the erythropoietic system in hemodialysis patients and renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2007 ; 39(4) : 1051-1053.
 20. Zadrzil J, Horák P, Horcicka V, Zahálková J, Strébl P, Hrubý M. Endogenous erythropoietin levels and anemia in long-term renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2007 ; 30(2) : 108-116.
 21. Zheng S, Coyne DW, Joist H, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transpl Int* 2009 ; 22 : 434.
 22. Jimeno L, Rodado R, Campos M, Lanuza M. Iron deficiency--an underrecognized problem in nonanemic and erythrocytic kidney transplant recipients : risks and effects of ACEI and of iron treatment. *Transplant Proc* 2005 ; 37(2) : 1007-1008.
 23. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, et al. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 794.
 24. Grinyó JM, Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 1991.
 25. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, et al. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1347
 26. Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia : a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 1426.
 27. Moulin B, Ollier J, George F, et al. Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation : a prospective longitudinal study. *Nephron* 1995 ; 69 : 259.
 28. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003 ; 35 : 302.
 29. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil : risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3240.
 30. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempfort A, Novak M, Mucsi I. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007 ; 7(4) : 818-824.
 31. Winkelmayer WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21(12) : 3559-3566.
 32. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, Johnson CA, Pre-masathian N, Becker BN. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003 ; 76(5) : 816-820.
 33. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration : cohort study. *BMJ* 2009 ; 339 : b4018.
 34. Martinez F, Kamar N, Pallet N, Lang P, Durrbach A, Lebranchu Y, Adem A, Barbier S, Cassuto-Viguier E, Glowacki F, Le Meur Y, Rostaing L, Legendre C, Hermine O, Choukroun G ; NeoPDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function : Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010 ; 10(7) : 1695-1700.
 35. Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF, van Zonneveld AJ, van Kooten C, Rabelink TJ, de Fijter JW. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012 ; 12(7) : 1793-1800.
 36. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguier E, Toupance O, Glowacki F, Moulin B, Lebranchu Y, Touchard G, Jaureguy M, Pallet N, Le Meur Y, Rostaing L, Martinez F ; CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(2) : 360-368.
 37. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005 ; 293(1) : 90-95.
 38. Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Bahlmann E, Schwarz A, Grinzoff N, Drzymala D, Bonnard I, Richter N, Lehner F, Klempnauer J, Haller H, Traeder J, Fliser D. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2012 ; 81(3) : 314-320.
 39. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, Thai NL, Marcus RJ. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation : a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(9) : 1498-1450.